

1. 臨床医学研究者の育成と臨床医学研究の推進

京都大学大学院医学研究科内科学講座内分泌代謝内科 中尾 一和

21世紀になり我が国でも臨床医学研究の重要性が認識されてきた一方、近年、基礎医学研究に比較し、臨床医学研究の遅れが指摘されている。21世紀の臨床医学研究はTranslational Research (TR)とEvidence Based Medicine (EBM)研究が両輪である。TRは基礎研究の成果を臨床応用に橋渡しするものであり、EBM研究はTRで達成された臨床応用の成果を検証する。また、EBM研究で明らかにされたアウトカムの原因となる機序の解明は、基礎医学的研究を含めた新たな臨床医学研究の課題になる。この様に臨床医学研究の両輪であるTRとEBM研究の成果として得られる「臨床医学の知〔臨床知〕」が相互に循環して臨床応用を更に発展させる「臨床知のスパイラル」の形成が期待される。

臨床医学研究の推進には研究と臨床の双方を実践する臨床医学研究者 (Clinician/Scientist)あるいはPhysician/Scientist)が貢献する。また、臨床医学研究者は、生命科学と専門分化した臨床医学の著しい進歩で生じた医学研究領域の広

範化と多様化によって生じた臨床医と基礎研究者の活動領域の乖離を繋ぐ役割を果たすことが出来る。臨床医学研究者は、ヒトの疾患と疾患モデル動物の病因・病態との間に存在する種差の可能性には注意深くなければならない。創薬研究において、疾患モデル動物などを用いた前臨床研究の研究成果がそのままヒトを対象とした臨床応用へ発展する確率は10%以下であるのが現状である。臨床医学研究者は、診療活動を通してヒトの疾患の病因・病態に精通し、優れた疾患モデル動物を発見・開発することが重要である。TRでは、当初の標的疾患が稀少疾患であっても、その臨床応用の成果を多数症例のCommon Diseaseへ展開出来ることが歴史的に証明されており、このような「臨床医学の知」を活用することは臨床医学研究者の利点である。

日本内科学会の今後の重要な使命のひとつは、臨床と研究の双方に携わる臨床医学研究者の育成と臨床医学研究を推進するシステムの創出である。

2. 肺がん原因遺伝子の発見から臨床への展開

自治医科大学ゲノム機能研究部/東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座 間野 博行

慢性骨髄性白血病 (CML) は染色体転座の結果生じたBCR-ABL融合キナーゼが発がんの本態であるが、ABLキナーゼ阻害剤であるimatinibはこのBCR-ABL活性をキャンセルすることで劇的な治療効果をもたらす。私はがん治療における第二のimatinibを開発するにはどのようなアプ

ローチが可能かを検討し、「各がん種における本質的な増殖誘導遺伝子を発見してそれを抑えること」が重要であり、そしてそのような増殖誘導遺伝子を検出できる技術開発こそが必要であるとの結論に至った。

そこで微量のがん検体から、そこで発現している遺伝子の機能アッセイを可能にするcDNA発現ライブラリーシステムを開発し、それを用

各講演者の略歴は107~108頁に記載

いて様々ながん種における増殖誘導遺伝子の探索を開始したところ、肺がんにおける新たながん遺伝子EML4-ALKを発見することができた。肺がん細胞内で微小な染色体逆位が生じた結果、受容体型チロシンキナーゼALKの酵素活性領域がEML4と融合したタンパクが産生されるのである。これは腫瘍学における「染色体転座による発がんは造血器腫瘍特異的である」という常識に反するだけでなく、私個人としても極めて大きな驚きであった。というのも悪性リンパ腫においてALKは別の染色体転座によってNPM-ALK融合キナーゼとなり発がん原因となる事が既に知られており、NPM-ALKは私が血液内科医

であった頃リンパ腫の臨床で慣れ親しんでいたのだ。

私が血液内科を専門としていたときに学んだ手技を用いてEML4-ALKの機能解析は速やかに進むことができ、またALK阻害剤を用いた臨床試験も我々の論文発表の翌年には海外において開始されて、EML4-ALK陽性肺がんの病勢コントロール率が9割に及び、しかも肺がんで完全寛解が生じるという画期的な治療成果が得られた。まさに第二のimatinibが現実のものとなったのである。今回の発見は、ヒトの発がんメカニズムはがん種を超えて共通な要素が多いことを明瞭に物語っていると言える。

3. 内科学における臨床試験の重要性

北海道大学大学院消化器内科学 浅香 正博

内科学が今日のように専門分化してくると、これまでの総合的な学問体系を主体とした内科学が変貌していかざるを得ない状況になり、内科という学問自体が崩壊する危機に遭遇している。学問の進化により、内科学の教科書は年々厚さを増し医学部学生を悩ませているが、卒業後の内科研修においても内科学すべての分野の膨大な知識の吸収は苦痛であると同時に必然性に欠けるところもあるため、早くから専門分化してその分野の診療や研究を望む若手医師が増加してきている。

一方、専門分野に進んだとしても、どの分野においても近年の学問の進歩は著しいため診療技術の取得や知識の学習に追われる日々が続く。研究の機会が与えられたとしても、学位を取るためにはデータがでなければならず、どうしても臨床から離れて基礎研究に励むことになる。治療に応用可能な研究を行い、優れた結果を得たとしても、ほとんどの研究は臨床に応用され

ることなく終了しているのが現状である。たとえばNatureクラスの論文ができあがったとしてもそれが臨床応用される可能性は数パーセント以下である。

これまでわが国の研究は基礎研究が主体であり、臨床研究は二次的なものであった。科学研究費も臨床研究で当たる可能性は信じられないくらい低かった。しかし、良くデザインされた臨床試験はきわめて高いレベルの研究であることがわかってきた。いまや、impact factorもNatureよりThe New England Journal of Medicineの方がはるかに高くなってきており、この雑誌に掲載されると翌日から世界中で治療内容が変わるといわれている。臨床試験は治療の評価として内科学のすべての分野で行われており、専門分化を越えて重要なものとなってきた。内科学における臨床試験の重要性について私見を交えて述べたい。